Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Bern

(Direktor: Prof. Dr. K. Lenggenhager)

ZUR FRAGE DES SERUM-CALCIUM-SPIEGELS NACH KNOCHENBRUCH

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Bern

vorgelegt von

Irwin Joseph King

von Ridgewood, Long Island, New York, USA

ARNAUD DRUCK BERN 1956

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Bern

(Direktor: Prof. Dr. K. Lenggenhager)

ZUR FRAGE DES SERUM-CALCIUM-SPIEGELS NACH KNOCHENBRUCH

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Bern

vorgelegt von

Irwin Joseph King

von Ridgewood, Long Island, New York, USA

ARNAUD DRUCK BERN 1956

Von der Medizinischen Fakultät auf Antrag des Herrn Prof. Dr. K. Lenggenhage
zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 8. Dezember 1956.

Der Dekan der Medizinischen Fakultät:

Prof. Dr. W. Wilbrandt

I wish to thank Professor Karl Lenggenhager for his constant interest and readiness to help with the theoretical and clinical aspects of this paper. Further, my thanks to Dr. Buechler for her aid in the technical and literary considerations, and to Miss Storz for her help with the laboratory techniques involved.

My wife, Yvonne, performed the English-German translation and the typing. I can but add my gratitude and admiration for this service to that growing pool of related offerings which I have secretly labeled "for future repayment".

ZUR FRAGE DES SERUM-CALCIUM-SPIEGELS NACH KNOCHENBRUCH

Calcium per os ist in manchen Spitälern eine bekannte Fraktur-Hilfstherapie. Man glaubt damit einen erhöhten Blutcalciumspiegel mit darauffolgender besserer Callusbildung zu erreichen. Nach der Ansicht von K. Lenggenhager ist diese Auffassung unrichtig, weil der Frakturpatient in der Rekonvaleszenzzeit eine Periode der Hypercalcaemie erlebt und folglich eine Calciumzugabe während dieser Zeit nicht nur überflüssig, sondern sogar schädlich sein kann. Es nimmt dann nämlich die Gefahr der Nierensteine zu. Es wurden in dieser Arbeit der Serumcalciumspiegel einiger Frakturpatienten gemessen, deren Resultate in den nachstehenden Ausführungen wiedergegeben werden. Anschliessend wurden die Urincalciumspiegel von Frakturpatienten im späteren Heilungsprozess mit denjenigen der Kontrollpatienten verglichen und schliesslich der Calciumgehalt im Urin nach einer experimentellen Calciumeinnahme bestimmt.

Theorie der Frakturheilung

Nach einer Fraktur erfolgen örtliche Hemorrhagie, Gewebsnekrose und eine fortschreitende Blut- und Lymphstauung, deren Grad von der Art der Fraktur abhängt. Das pH der lokalen Gewebeflüssigkeit wird sauer, und deshalb findet zunächst eine Decalcifizierung der Frakturgegend statt. Gleichzeitig wachsen Fibroblasten und Kapillaren vom Endost, Periost und der benachbarten Fascie und Muskelstroma in das Fibrinnetz hinein. Man glaubt, dass das Calcium, welches in das neue Bindegewebe deponiert wird, um den Callus zu bilden, hauptsächlich von der lokalen Decalcifizierung herrührt und dass diese Deponierung gleichzeitig mit einer Alkalisierung des pH stattfindet. Letztere ist durch die Entfernung von toten Gewebeprodukten und einer Uebernormalisierung des Blut- und Lymphkreislaufes bedingt. Wenn die Ansicht stimmt, dass die calciumdeponierende Tätigkeit der Phosphatase in einem engen pH-Bereich vor sich geht, so müsste man annehmen, dass jeder Zustand, der eine übermässige acidotische Gewebenekrose und zirkulatorische Stase verursacht, eine verzögerte oder verunmöglichte Calciumablagerung zur Folge haben würde. Ueberdies hat man Beweise, dass die Calciumablagerung nur im unausdifferenzierten Frakturgewebe vor sich geht. "Sobald das heilende Gewebe zum ausgereiften Bindegewebe wird, findet keine weitere Knochenbildung statt" (Christopher) (1).

Kurzer Ueberblick über die Literatur

Hoffmeister [2] erwähnt die Arbeit Jankes (Dissertation) mit folgenden Resultaten in 30 Fällen: Absinken der Serumcalciumwerte in der ersten Woche nach der Fraktur, gefolgt von einer Steigerung, die nach 5 Wochen einen Höhepunkt von durchschnittlich 12.4 mg% erreicht, um anschliessend langsam wieder zu sinken.

Bei Hunden fand I. Gussarow [3] eine sehr deutliche, wenn auch remittierende Zunahme des Calciums im Serum, die nach vollendeter Heilung wieder zurückging. Er schreibt diese Erscheinung innersekretorischen Vorgängen, besonders einer Hyperfunktion der Epithelkörperchen zu. Nach Untersuchung des Calciumspiegels bei 12 operativen Frakturfällen meldet er am 5. Tag nach der Operation ein geringes Sinken des Calciumgehaltes, im Mittel 0.65 mg%, im Vergleich zum anfänglichen Calciumgehalt. Am 13. Tag erhielt man entweder normale oder ein wenig vergrösserte Calciumwerte. Vom 21. Tag an bemerkte man bei den Kranken ein gesetzmässiges Steigen des Calciumgehaltes, welcher am 37. Tag sein Maximum von 1.6 mg% im Durchschnitt erreichte, im Vergleich zum anfänglichen Durchschnittswert vor der Fraktur. Vom 45. Tag an - und weiterhin - bemerkte man bei einigen Patienten ein Sinken des Calciumgehaltes, welcher vom 56. bis 63. Tag in einzelnen Fällen den normalen Stand erreichte.

K. Ohno [4] und Garibdzanian [5] fanden eine Zunahme und spätere Abnahme der Serumcalciumspiegel nach Frakturen.

J. Perves [6] untersuchte das Serumcalcium von drei Gruppen von Frakturfällen: geschlossene Frakturen, offene oder operative Frakturen und offene infizierte Frakturen. In der ersten Gruppe stieg zunächst die Calcaemie und sank später auf den Normalstand. Die zweite Gruppe wies eine Abnahme der Calciumwerte in den ersten zwei oder drei Wochen auf und zeigte eine starke Zunahme der Kurve während den nächsten Wochen. Die Calcaemie der dritten Gruppe charakterisiert sich durch ungeordnetes steiles Steigen und Absinken.

Pincussen und Neumann [7], die an Kaninchen Calcium und Vitamin D verabreichten, fanden die Calciumveränderungen gegenüber denjenigen der Kontrolltiere ziemlich gering und eher im Sinne einer Abnahme. Das gleiche Experiment am Menschen zeigte, dass nach Verabreichung des Calcium-Vitamin-Präparates "Pro Ossa", die Verschiebung des Kations im Blut erheblich geringer war und eine Beeinflussung der Callusbildung im Sinne einer Begünstigung stattfand.

Tisdall und Harris [8] fanden keine bemerkenswerte Veränderungen im Serumcalciumspiegel von Frakturpatienten nach Calciumtherapie.

Nach Boyd [9] verursacht niedriger Blutkalk, infolge schlechter Ernährung keine verlangsamte Callusbildung oder Knochenvereinigung.

Radvin und Morrison (10) arbeiteten mit vier Gruppen junger Hunde: Einer Kontrollgruppe, einer mit Lebertran und einer mit Parathyreoid-Extrakt ernährten, sowie mit einer thyreoid-parathyreoidektomisierten (hypercalcemischen) Gruppe. Nur ein Hund der vierten Gruppe überlebte die Operation. Bei diesem ging die Knochenvereinigung doppelt so lang vor sich wie bei den Kontrolltieren. Daraus schliessen sie, dass Hypocalcaemie eine Knochenvereinigung verzögert, aber nicht zu verhindern vermag.

Bei Ca- und P-frei ernährten Ratten, zeigte Roegholt (11) mittels Roentgenaufnahmen, dass die erste Calluserscheinung nach einer Fraktur ohne Verzögerung eintrat und dass nach längerer Zeit die Callusqualität derjenigen normalernährten Ratten ungefähr gleichkam.

Ueber die Frage der Frakturheilungsbeeinflussung schreiben Best & Taylor (12) folgendes: "Nach der Einnahme einer grossen Dosis löslichen Calciumsalzes steigt der Serumcalciumspiegel und erreicht nach 2 Stunden einen Maximumwert. Drei Stunden später sind die Normal-Serumkonzentrationen wieder erreicht. Es ist unmöglich, durch Calciumsalzzugabe das Calciumniveau über dem Normalstand aufrecht zu erhalten".

Wie aus den oben erwähnten Literaturangaben hervorgeht, hat der Versuch, Frakturheilung durch chemische Mittel zu beeinflussen, zwei Richtlinien verfolgt:

1) Bestimmung des Serumcalciumspiegels. Diese Linie ist durch die Versuche von Hoffmeister, Gussarow, Ohne, Garabdzanian und Perves vertreten, deren Resultate sich sehr ähnlich sind und summarisch wie folgt zusammengefasst werden können: Anfängliche Abnahme des Serumcalciums, gefolgt von einer Zunahme, und schliesslich das Sinken auf den Normalwert.

2) Beobachtung der Wirkung auf die Frakturheilung bei Hypocalcämie oder Calciumtherapie. Pincussen und Neumann fanden, dass die Calciumtherapie eine günstige Wirkung auf Callusbildung hat, während Tisdall keine solche Wirkung verzeichnete. Radivan & Morrison haben anhand von Experimenten bei einem hypocalcämischen Hund eine Verzögerung in der Frakturheilung festgestellt, währenddem diese Verzögerung von Roegholt nicht beobachtet wurde, der mit hypocalcämischen Kaninchen arbeitete.

Eigene Versuche

Die dabei angewandte Methode ist die Modifikation der Tisdall Methode von Clark und Collip, und wurde für alle drei Versuche verwendet; nämlich die Serumcalcium- und Urincalciumbestimmungen bei Frakturpatienten und die Urincalciumbestimmung

nach experimenteller Einnahme von Calciumgluconat. Das Calcium wird mit Ammoniumoxalat gefällt, der Calciumoxalat-Niederschlag abzentrifugiert und mit verdünntem Ammoniak gewaschen. Der Niederschlag wird dann in verdünnter Schwefelsäure gelöst und mit Kaliumpermanganat-Lösung titriert. Die obige Methode wurde vor den Hauptversuchen solange geübt, bis eine Genauigkeit von 0.05 mg%, oder weniger, erreicht war. Nach Clark hat seine Methode eine Fehlermöglichkeit von ± 5 %. Als Fehlerquelle kommen in Betracht: Temperatur, Eichung der Glasgefässe, Technik (Messungen, Blutentnahme, optische Fehler in der Titrationsendpunkt-Bestimmung, usw.). Die Gefässe wurden täglich in Chromschwefelsäure gewaschen, mit destilliertem Wasser gespült und luftgetrocknet. Die Spritzen und Nadeln wurden ständig mit destilliertem Wasser gereinigt und in heisser Luft getrocknet.

A (siehe Tabelle 1 und Abbildung 1) Bei venöser Blutentnahme wurde die übliche Technik angewendet, wobei darauf geachtet wurde, eine Hämolyse zu verhindern. Die Blutproben wurden morgens, zwischen 8 - 9 Uhr, genommen. Um möglichst genaue und durchschnittliche Resultate zu erhalten, wurden Patienten beiden Geschlechts, verschiedenen Alters und verschiedener Frakturtypen gewählt.

B (siehe Tabelle 2 und Abbildung 2) Die Urincalciumbestimmungen wurden an drei Frakturpatienten im späteren Heilungsstadium und an drei Kontrollpatienten durchgeführt. Es wurde Tagesurin gebraucht, und die Resultate sind in Gramm per 24 Stunden angegeben, da auf diese Weise eine bessere Darstellung der Calciumausscheidung möglich ist.

C (siehe Tabelle 3 und Abbildung 3) Es wurden nüchtern 2 Esslöffel Calciumgluconat (eine gut resorbierbare, organische Calciumzusammensetzung nach Firma Sandoz) per os verabreicht, und das im Urin ausgeschiedene Calcium wurde stündlich gemessen, bis der Normalstand wieder erreicht war.

Normalwerte

Der Normalwert des gesamten Serumcalciums variiert je nach der Bestimmungstechnik (13). Manche Autoren schildern eine saisonbedingte Variation. Der angenommene Wert für laboratorische und klinische Zwecke ist 10 ± 1.5 mg%. Die Ausscheidung von Calcium erfolgt normalerweise durch Darm und Nieren. Der Verlust durch die letzteren beträgt etwa 0.150 Gramm pro Tag. In den Faeces beträgt die tägliche Calciummenge 0.4 - 0.8 Gramm.

TABELLE 1

Serum-Calcium Bestimmungen bei Fraktur-Patienten

Patient	Alter	Art der Fraktur	Serum-Ca in Milligrammprozent unmittelbar bis 9 Wochen nach der Fraktur									
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9 Wochen
vonG.E.	67	Femur	10.24		9.69	9.64	9.53	9.82	10.31		10.79	10.44
N.E. ♀	73	Femur	10.02			9.25	9.61	10.59	9.51	10.91	9.73	
R.A. ♂	20	Schädel	9.87	9.91	10.43	10.45	10.98	10.45	10.98	10.71	10.48	
S.H. ♂	33	Schädel, Becken, Clavicula		9.53	9.28	9.69	9.64	11.83	10.00	10.54	10.17	
K.H. ♂	35	Tibia, Fibula		10.30	10.13	9.29	9.68	9.63	9.86	9.80	10.29	9.83
K.A. ♂	57	Rippe, Becken		9.53	9.64	9.85		10.48	10.62	10.45	10.13	9.74
R.H. ♂	36	Femur			9.73		9.88	9.98	10.13	10.00	10.31	10.89
S.F. ♂	39	Tibia	10.17		9.69	9.64	10.68	10.67	10.49			
S.I. ♀	76	Femur	9.82		9.70	9.39	10.22	10.00	10.04	9.96	9.95	
H.H. ♂	40	Tibia, Fibula	10.25	9.68	9.59	9.91	10.05	10.00				
H.F. ♂	35	Patella	10.00	9.80	10.13	10.31	10.27	10.58	10.13	10.48	9.96	
L.W. ♂	11	Tibia	10.99	10.31	10.59	11.48	10.57	10.85	10.90			
D.H. ♂	12	Tibia		10.09	10.09	10.41		10.71	10.30			
M.M. ♀	68	Clavicula		10.18	8.97	8.74	9.38					
S.L. ♀	15	Tibia	10.89	10.09	10.80	10.66	10.53					
S.L. ♀	10	Clavicula	10.25	10.09	10.49	10.84						
Durchschnitt:			10.25	9.96	9.93	9.97	10.08	10.43	10.27	10.36	10.20	10.22

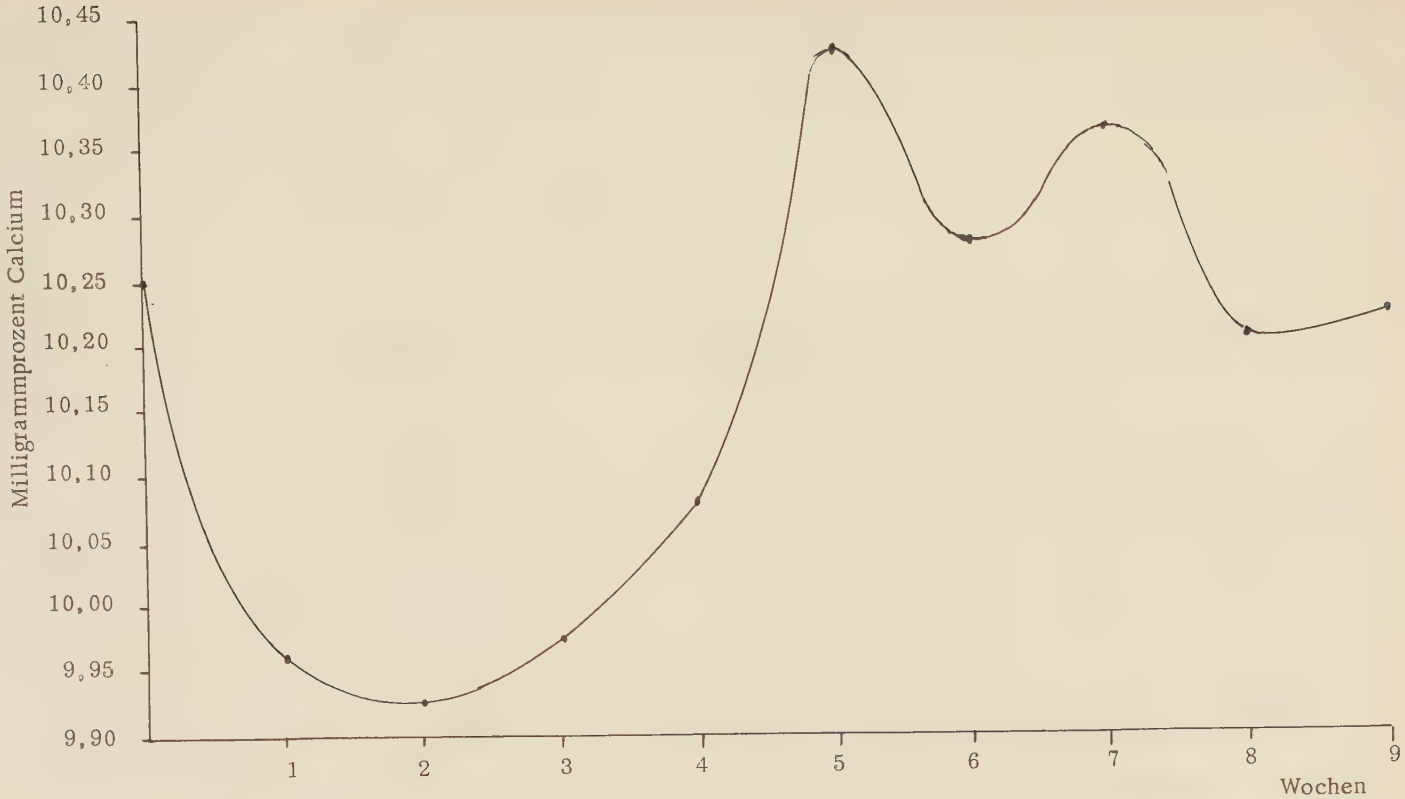

Abb. 1. Durchschnittswerte des Serum-Calcium-Spiegels von 16 Frakturpatienten unmittelbar bis 9 Wochen nach der Fraktur.

TABELLE 2

Urin-Calcium im späteren Heilungsstadium in sechs aufeinanderfolgenden Tagen gemessen

	Patient	Alter	Diagnose	Urin-Calcium-Gehalt in Gramm gemessen per 24 Stunden					
			Tag:	1.	2.	3.	4.	5.	6.
Frakturfälle	W.W. ♂	22	Tibia-Fraktur	0.183	0.262	0.237	0.261	0.220	0.203
	K.E. ♂	50	Tibia-Fraktur	0.165	0.175	0.152	0.177	0.181	0.144
	M.S. ♀	80	Femur-Fraktur	0.135	0.145	0.126	0.097	0.083	
			Durchschnitt:	0.161	0.194	0.172	0.178	0.161	0.116
Kontrollen	F.P. ♂	45	Gelenkmaus	0.073	0.107	0.072	0.120	0.088	
	S.A. ♀	46	Hernia inguin.	0.125	0.093	0.098	0.160		
	N.R. ♀	72	Anus preter.	0.098	0.122	0.121	0.120	0.100	
			Durchschnitt:	0.099	0.107	0.097	0.133	0.063	

TABELLE 3

Urin-Calcium-Gehalt nach Einnahme von 2 Esslöffeln Ca-Gluconat

	(Einnahme) 0	1	2	3	4	5	6 Stunden nach Einnahme
Mg.% Ca.	7.82	11.52	22.91	41.91	16.83	12.69	6.74
	nüchtern						

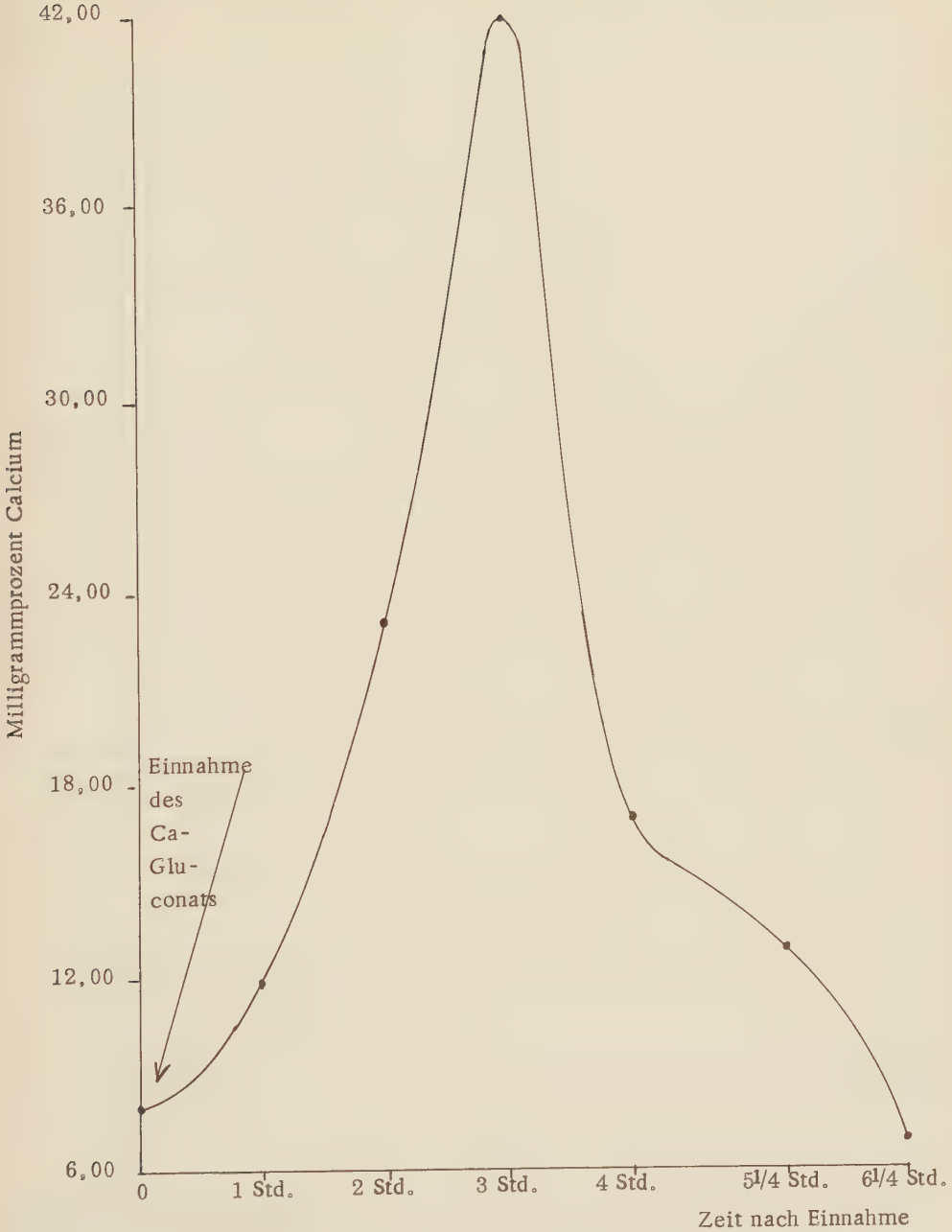

Abb. 3. Urin-Calcium-Spiegel nach Einnahme von zwei Esslöffeln Ca-Gluconat sechs Stunden lang geprüft.

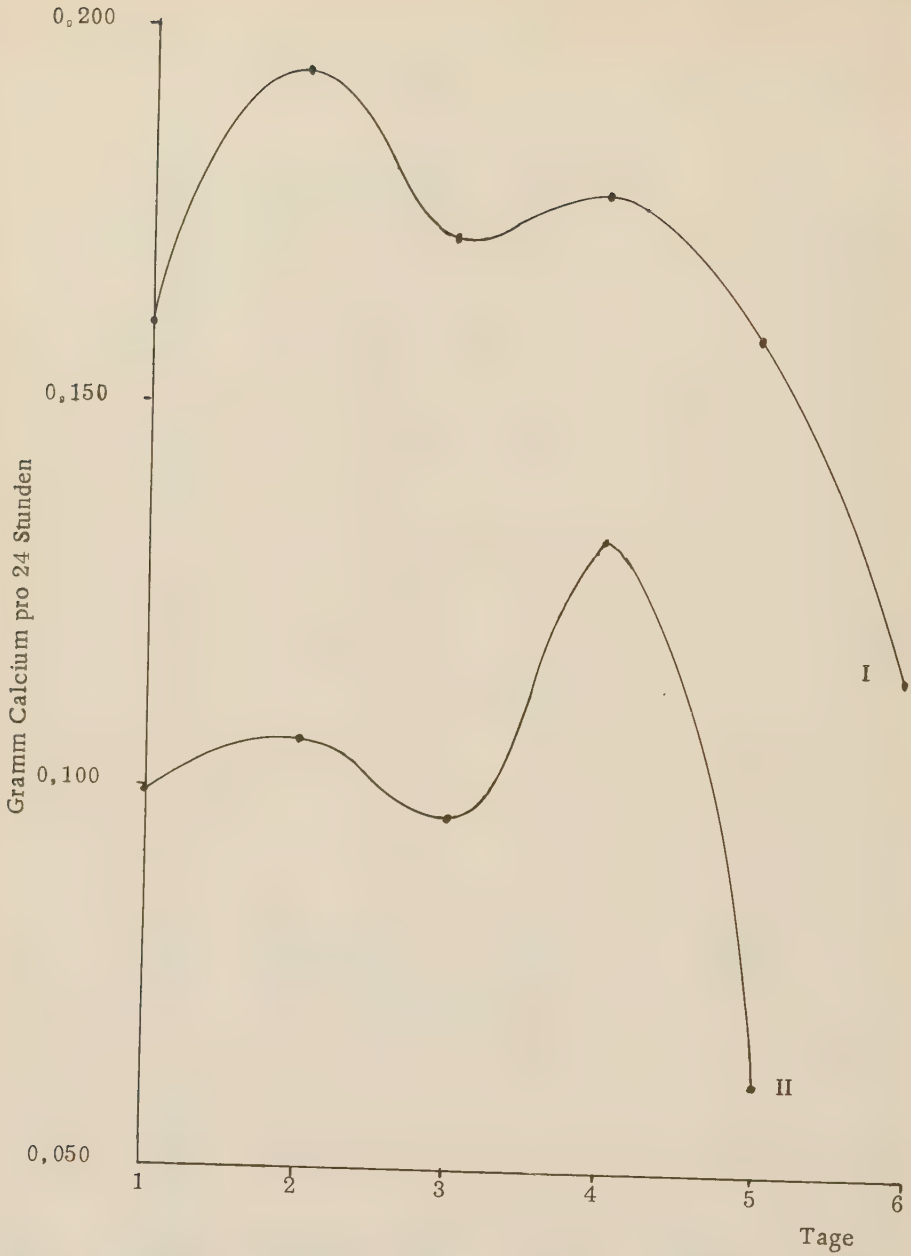

Abb. 2. I zeigt Durchschnittswerte des Urin-Calcium-Spiegels von 3 Frakturpatienten im späteren Heilungsstadium, sechs Tage hintereinander geprüft.

II zeigt Durchschnittswerte von 3 Kontrollpatienten.

Diskussion der Resultate

Nach einer Knochenfraktur nimmt der Serumcalciumspiegel ab, um einen Minimumswert in durchschnittlich zwei Wochen zu erreichen. Alsdann steigt der Calciumspiegel zunächst langsam, dann steiler, um 5 Wochen nach der Fraktur einen Maximumwert zu erreichen. Eine zweite, kleinere Senkung und Hebung folgt, und der Calciumspiegel scheint den Ausgangswert zu erreichen.

Diese Resultate stimmten fast mit denen von Hoffmeister, Gussarow, Ohno, Garibdzanian und Perves überein (siehe Seite 6). Man würde also annehmen, dass in der Phase von relativer Hypercalcämie (da die ganze Kurve innerhalb normaler Serumcalcium Grenzen liegt, kann hier von einer wahren Hyper- oder Hypocalcämie nicht gesprochen werden), wenn sich Callus bildet, die Calciumtherapie überflüssig wäre.

Die Urincalciumspiegel von drei Frakturpatienten im späteren Heilungsstadium (in sechs aufeinanderfolgenden Tagen gemessen), sind bedeutend höher als diejenigen von drei Kontrollpatienten. Diese vermehrte Calciumausschwemmung bei Frakturpatienten ist auch der Grund für das nicht so seltene Zusammentreffen von Nierensteinen im Anschluss an langwierige Knochenbruchheilung. Solche Steine können ohne Cystitis auftreten. Die Bildung von Nierensteinen hängt vom Nichtvorhandensein der Schutzkolloide, von der Quantität des Urins zur Auflösung der Kristalloide, vom pH des Urins, vom Ueberschuss des Kristalloides und von der Stase ab.

Bei bettlägerigen Frakturpatienten sind die beiden letzteren Bedingungen erfüllt. In dieser Arbeit wurde allerdings keine renale Lithiasis beobachtet, obschon solche Fälle nicht selten sind. So sind z.B. in der chirurgischen Universitätsklinik Bern, in letzter Zeit, folgende Fälle vorgekommen:

1. Fall: 45-jähriger Mann; 3 Monate nach multiplen Frakturen, z.T. offen, z.T. geschlossen, fand man doppelseitige $Ca_3(PO_4)_2$ und $CaCO_3$ Nierensteine.

2. Fall: 12-jähriger Knabe, mit verzögerter Heilung nach Oberschenkel-Quetschfraktur; Nach zweimonatiger Extension wurden $CaPO_4$ Nierensteine auf der Seite der Fraktur gefunden.

3. Fall: 29-jähriger Mann; Korrektur-Osteotomie, linker Unterschenkel. Vor dem Spitalaustritt - drei Monate nach der Operation - klagte der Patient über Schmerzen im rechten Oberbauch. Es wurden Nierensteine röntgenologisch festgestellt.

Da Hypercalcämie sich in Hypercalcurie äussert, ist anzunehmen, dass die Bildung von Nierensteinen durch zuviel Calcium im Serum begünstigt wird. Das Vorhandensein von Nierensteinen bedeutet eine ernste Komplikation, und aus diesem Grunde ist es angebracht, bei jedem Frakturfall den Urin auf Calciumgehalt zu kontrollieren. Bei einem Calcium-Ausscheidungsversuch war die Maximumausscheidung drei Stunden

nach der Einnahme von 2 Esslöffeln Calciumgluconat erreicht. Sechs Stunden nach der Einnahme war der Urincalciumwert wieder normal. Diese Resultate stimmen mit den Angaben von Best & Taylor überein (siehe Seite 6).

Aus dem Vorhergehenden zu schliessen, ist es offensichtlich, dass nach einer Knochenfraktur eine initiale Abnahme, gefolgt von einer Zunahme des Calciumspiegels, stattfindet. Die Ursachen dieser Veränderungen sind unbekannt.

Es ist möglich, dass eine Substanz die durch Osteoklasten, Osteoblasten, oder nekrotische Knochengewebe freigegeben ist, die Nebenschilddrüse reizt, beziehungsweise hemmt, welche ihrerseits die Calcium-Ausscheidungsschwelle der Nieren auf ein zweckmässiges Niveau einstellt. Auf diese Weise wird durch den Mechanismus der Hypo- bzw. Hyperphosphaturie der Blutcalciumspiegel reguliert. Ob das aber einen Effekt auf Callusbildung und Konsolidation hat, ist zweifelhaft. "Ein Patient mit einer auffallend negativen Calciumbilanz und mit allgemeiner Knochendecalcifizierung zeigte nach einer Fraktur ein normales oder sogar gesteigertes Frakturheilungsverhältnis und später eine Decalcifizierung des Callus im gleichen Verhältnis wie das übrige Skelett" (Christopher) (14).

Erniedrigter Serumcalciumspiegel, bei gleichzeitig bestehender Decalcifizierung der Frakturgegend, kann auf Grund einer überschüssigen Regulation der Nierenschwelle erklärt werden; es ist sozusagen eine übertriebene Einstellung des Ausscheidungssystems zu dem im Ueberschuss kreisenden Calcium. Am Anfang der Callusbildung, d.h. ein bis zwei Wochen nach der Fraktur, werden die benachbarten Knochen, und möglicherweise das ganze hypoaktive Skelett, zur Calciumquelle. Bohr und Sorensen (15) fanden in ihrer Arbeit über Oberschenkel-Frakturheilung bei Ratten, mittels radioaktivem Calcium und Phosphor, einen erhöhten Austausch von Calcium und Phosphor zwischen der Plasma- und der Mineralsubstanz des ganzen Knochens und auch der Proximal-Epiphyse der Tibia.

Zusammenfassung

1. Die Serumcalcium-Untersuchungen von 16 Frakturpatienten haben ergeben, dass der durchschnittliche Serumcalciumwert am Ende der zweiten Woche auf ein Minimum von 0.32 mg% unter den Normalstand dieser Gruppe sinkt, während am Ende der fünften Woche ein Durchschnittsmaximum von 0.18 mg% über den Normalstand erreicht wird. In der achten und neunten Woche nach der Fraktur erreicht der Serumcalciumspiegel wieder den Normalwert.

2. Im Durchschnitt sind die täglichen Urincalcium-Ausscheidungen von drei Frakturpatienten im späteren Heilungsstadium deutlich höher als die von drei Kontrollpatienten.

3. Drei Stunden nach Einnahme von zwei Esslöffeln Calciumgluconat steigt der Urincalciumspiegel auf ein Maximum, und 6 Stunden nach der Einnahme sinkt er wieder auf den Normalstand.

4. Infolge des ständig leicht erhöhten Blutcalciumwertes bei Frakturpatienten von der 3. - 4. Woche an aufwärts hat eine vermehrte Calciumzufuhr für diese Patienten keinen Sinn. Da zudem eine gewisse Gefahr für Calciumkonkremente in den Nieren solcher Frakturpatienten besteht, sollte nicht noch exogen für vermehrte Calciumzufuhr gesorgt werden.

Literaturverzeichnis

1) Christopher, Fred. (Ed.): A Textbook of Surgery, 204 (1949)

2) Hoffmeister, W.: Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 240, 414 (1933)

3) Gussarow, I.I.: Archiv für Clinische Chirurgie 155 39-50 (1929)

4) Ohno, A.: Zeitschrift für Organische Chirurgie 50, 652 (1928)

5) Garibdzanian: Zeitschrift für Organische Chirurgie 50, 487 (1928)

6) Perves, J.: Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie 114, 526 (1933)

7) Pincussen & Neumann: Archiv für Clinische Chirurgie 165, 483-94 (1931)

8) Tisdall & Harris: Journal of the American Medical Association 79, 884 (1922)

9) Boyd, William: A Textbook of Pathology (5th Edition) 955 (1947)

10) Radivan & Morrison: Archives of Surgery 17, 813 (1928)

11) Roegholt, M.N.: Archiv für Clinische Chirurgie 168, 783-805 (1932)

12) Best & Taylor: The Physiological Basis of Medical Practice (5th Edition) 825 (1950)

13) Sandoz AG: Calcium-Physiologie, Pharmakologie, Klinik S 9 (1952)

14) Christopher, Fred: A Textbook of Surgery, 202 (1949)

15) Bohr & Sorensen: American Journal of Bone and Joint Surgery 32, 567 (1950)